



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



COMUNICACIÓN CLÍNICA

Secreción inadecuada de hormona antidiurética secundaria a carcinoma microcítico de vejiga urinaria: una asociación no descrita

Inadequate antidiuretic hormone secretion secondary to microcytic carcinoma of the urinary bladder: an undescribed association

A. Callejas-Díaz*, P. Laguna del Estal, A.B. Cuenca Abarca, G.M. Lledó Ybáñez, M. Fernández Tomás y P. García Montero

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Majadahonda, Madrid, España

Recibido el 13 de junio de 2012; aceptado el 19 de agosto de 2012
Disponible en Internet el 22 de octubre de 2012

La hiponatremia es la alteración iónica más frecuente en el medio hospitalario y su patogenia más frecuente es la secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)¹. Presentamos un caso de hiponatremia sintomática secundaria a SIADH causada por un carcinoma microcítico localizado en vejiga urinaria. No hemos encontrado referencia alguna en la bibliografía médica de esta asociación (SIADH y carcinoma microcítico de vejiga urinaria).

Caso clínico

Varón de 75 años que acudió a urgencias por un cuadro de vómitos alimentarios sin dolor abdominal, fiebre, ni diarrea. Era fumador (50 paquetes/año) y tenía hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, hipercolesterolemia e hipoacusia bilateral neurosensorial. Seguía tratamiento con ácido acetilsalicílico, imidapril, barnidipino, metformina, vildagliptina, atorvastatina, buflomedil, bromazepam y omeprazol. Las constantes vitales, la exploración física y neurológica fueron normales. Tenía un peso de 62 kg y un

índice de masa corporal (IMC) de 20,2 kg/m². En los análisis realizados destacó un sodio plasmático de 115 mmol/l (normal: 135-145 mmol/l) y una osmolaridad plasmática de 267 mOsm/l (normal: 280-295 mOsm/l), siendo el sodio urinario de 26 mmol/l (normal: 30-145 mmol/l) y la osmolaridad urinaria de 471 mOsm/l (normal: 40-1400 mOsm/l). Se ingresó al paciente con restricción hídrica y suero salino hipertónico al 3%. A los 3 días el sodio en plasma era de 138 mmol/l y el paciente estaba asintomático, por lo que se retiró el suero hipertónico. El estudio hormonal reveló TSH 1,03 μIU/ml (normal: 0,35-5 μIU/ml), T4 libre 1,11 ng/dl (normal: 0,7-1,98 ng/dl), cortisol basal 24,4 μg/dl (normal: 4,3-22,4 μg/dl) y ACTH basal 19,90 pg/ml (normal: 9,0-55,0 pg/ml).

Una tomografía computarizada (TC) craneal no demostró alteraciones y una TC toracoabdominal puso de manifiesto una tumoración sólida de 2 cm en la cara posterolateral izquierda de la vejiga urinaria. Tres citologías de orina resultaron negativas para células malignas. La cistoscopia bajo anestesia general mostró una lesión exofítica de 3 cm de diámetro máximo que se resecó en su totalidad, y cuya anatomía patológica fue informada como carcinoma pobremente diferenciado que infiltra de forma extensa amplias capas musculares, y que expresa marcadores neuroendocrinos (CD56 y sinaptofisina), con negatividad para CK7 y CK20, todo ello compatible con carcinoma neuroendo-

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: alejandro.callejasdiaz@gmail.com
(A. Callejas-Díaz).

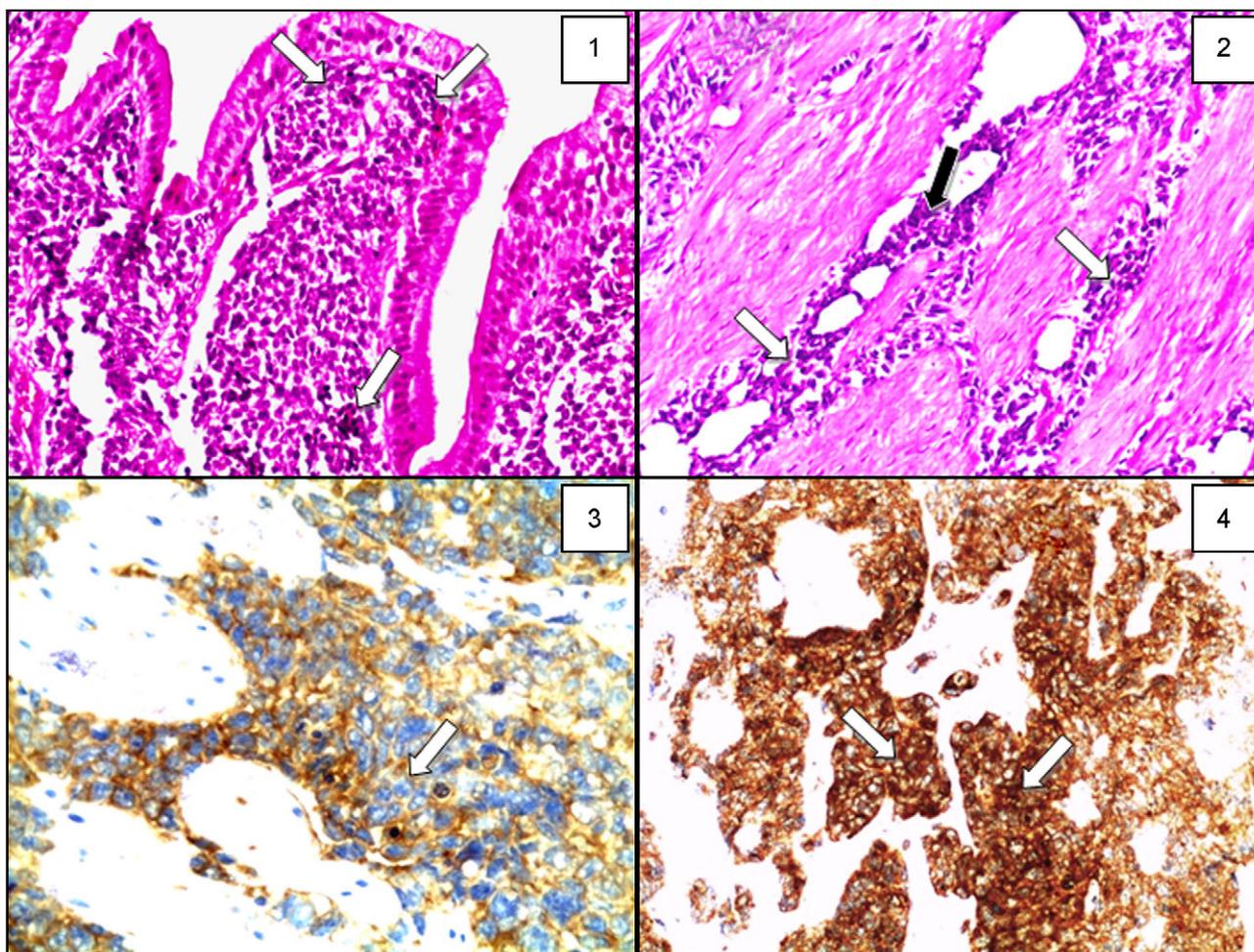


Figura 1 Estudio histológico de la tumoración obtenida mediante resección transuretral en un enfermo con SIADH y carcinoma microcítico de vejiga. 1) Tinción con hematoxilina-eosina: abundante celularidad neoplásica bajo el epitelio (flechas). 2) Tinción con hematoxilina-eosina: infiltración del músculo vesical por las células neoplásicas (flecha). 3) Tinción CD56, que muestra positividad del tumor (flechas). 4) Tinción sinaptofisina, que muestra positividad del tumor (flechas).

crino de célula pequeña (fig. 1). Se completó el estudio de extensión con gammagrafía ósea y tomografía por emisión de positrones (PET-TC), que resultaron negativas. Valorado por los servicios de oncología médica y oncología radioterápica, se indicó un esquema de quimioterapia con 4 ciclos de carboplatino-etopósido y radioterapia con intención curativa, ya que el paciente era candidato a conservación vesical. En el TAC posterior a la cirugía no hubo evidencia de tumor y no se evidenciaron nuevos episodios de hiponatremia. En el seguimiento posterior a la quimio y radioterapia, los niveles de sodio se mantuvieron dentro de los niveles normales, sin necesidad de ningún tratamiento adicional.

Discusión

La descripción de este paciente ilustra por primera vez que el carcinoma microcítico de vejiga puede ocasionar un SIADH sintomático. El diagnóstico del síndrome de SIADH suele realizarse por exclusión (tabla 1), ya que la determinación de ADH no se encuentra disponible en la mayoría de los centros hospitalarios. El SIADH suele deberse a causas secun-

darias, aunque existen también formas primarias. Los casos secundarios lo son a alguno de los siguientes grupos etiológicos: neoplasias, enfermedades pulmonares, enfermedades del sistema nervioso central y fármacos. El SIADH se presenta en el 1-2% de todos los pacientes con diagnóstico de neoplasia, siendo los carcinomas, los linfomas y los sarcomas los tipos histológicos a los que se asocia con mayor frecuen-

Tabla 1 Criterios diagnósticos del síndrome de SIADH

- Disminución de la osmolaridad plasmática efectiva (< 275 mOsm/l) (normal: 280-295 mOsm/l)
- Osmolaridad urinaria > 100 mOsm/l (normal: 30-145 mOsm/l)
- Excreción urinaria de sodio > 40 mmol/l, con la ingesta normal de sal en la dieta
- Euvolemia clínica
- Ausencia de edema o ascitis
- Funciones tiroidea y adrenal normales
- Ausencia de consumo reciente de diuréticos

Fuente: modificada de Ellison et al.¹

cia. El carcinoma microcítico de pulmón es el tumor que con más frecuencia produce SIADH (10-45% de los casos^{1,2}), pero también se asocia a los carcinomas de cabeza y cuello, del tracto gastrointestinal y pancreáticos.

Los tumores neuroendocrinos engloban a todas aquellas neoplasias que se originan en tejidos que incluyen células derivadas de la cresta neural (células enterocromafines o del sistema APUD [*amine precursor uptake decarboxylation*]). La clasificación histológica se podría simplificar en 2 grupos principales: bien diferenciados, como el carcinoide, y pobremente diferenciados, dentro de los cuales se incluyen el carcinoma neuroendocrino de célula pequeña o microcítico y el carcinoma neuroendocrino de célula grande. Todos los carcinomas neuroendocrinos pobremente diferenciados tienen la misma apariencia histológica independientemente del origen, y su diagnóstico se basa en técnicas de inmunohistoquímica que detectan la presencia de sinaptosina y/o cromogranina. El síndrome de SIADH es una de las manifestaciones paraneoplásicas más frecuentes de los carcinomas microcíticos.

Dentro de los tumores de vejiga, los más comunes del aparato urinario, el más frecuente es el carcinoma urotelial. Otros tipos histológicos menos usuales son el carcinoma escamoso, el adenocarcinoma y el carcinoma microcítico³. Los carcinomas neuroendocrinos de vejiga urinaria son muy raros, habiéndose descrito el primer caso en 1981⁴. El carcinoma de célula pequeña o microcítico es el más frecuente, pero en conjunto supone menos del 1% de todas las neoplasias vesicales. Pese a esto, la vejiga es la tercera localización más frecuente de los carcinomas neuroendocrinos, por detrás del pulmón y del tracto gastrointestinal, si bien en este último es menos común la presencia de la estirpe de célula pequeña. Habitualmente se trata de tumores mixtos con un componente de carcinoma (urotelial, escamoso o adenocarcinoma) y otro neuroendocrino⁵. Es importante destacar que el componente neuroendocrino puede aparecer hasta en un 28% de los carcinomas indiferenciados, si bien no se considera significativo si dicho componente es menor del 10%³. El origen de la neoplasia está muy discutido. La teoría más aceptada es que deriva de células totipotenciales del epitelio urotelial⁶. Entre los factores de riesgo para su desarrollo se encuentran: la edad, el sexo masculino y el tabaquismo⁵. El curso clínico es similar al del carcinoma microcítico de pulmón, ya que la estirpe celular es prácticamente idéntica y por lo tanto, también lo es su historia natural, con un comportamiento agresivo tanto a nivel local como sistémico⁵. El carcinoma microcítico de vejiga se distingue del microcítico de pulmón por una menor tasa de metástasis cerebrales y en la menor asociación a síndrome paraneoplásico por producción de hormonas, muy frecuente en el de pulmón y excepcional en el de vejiga⁷. Entre los síndromes paraneoplásicos del carcinoma microcítico de vejiga se han descrito casos de hipercalcemia e hiperfosfatemia⁸, y de producción ectópica de ACTH⁷, pero ninguno de SIADH. Se ha comunicado un caso de SIADH asociado a carcinoma no microcítico de vejiga⁹, y a carcinoma microcítico de próstata¹⁰. El proceso diagnóstico no varía con respecto a otros tumores vesicales, y los hallazgos en cistoscopia son parecidos. Es posible identificar el componente neuroendocrino en la citología de orina, si bien existen

problemas técnicos y numerosos artefactos que hacen difícil este hallazgo en la práctica habitual. El tratamiento de este tipo de carcinoma depende de si la enfermedad se encuentra limitada o diseminada. Cuando la enfermedad está limitada a la vejiga el tratamiento preferido es la combinación de quimioterapia basada en el platino y tratamiento local con cistectomía o radioterapia, sin que exista base científica para determinar cuál es mejor. La quimioterapia puede ser neoadyuvante o adyuvante, si bien los resultados son mejores con quimioterapia neoadyuvante que con cistectomía sola o seguida de quimioterapia. En el caso de que la enfermedad esté diseminada, el tratamiento de elección es la quimioterapia sola, generalmente con cisplatino y etopósido. Pese a que la respuesta a la quimioterapia suele ser muy buena, el pronóstico global de este tipo de tumor es malo, al igual que en el microcítico de pulmón. La supervivencia global a los 5 años es inferior al 10%⁵, siendo mejor en los estadios localizados al diagnóstico, independientemente de si se realiza cistectomía o no⁵.

El enfermo referido es el primer caso en el que se documenta un SIADH asociado a un carcinoma microcítico de vejiga. Este caso ilustra la importancia de efectuar un estudio diagnóstico completo en pacientes con alteraciones hidroelectrolíticas y en concreto cuando se sospecha una SIADH; de forma oculta puede existir una afección grave inaparente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Ellison DH, Berl T. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med.* 2007;356:2064-72.
2. Raftopoulos H. Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. *Support Care Cancer.* 2007;15:1341-7.
3. Manunta A, Vincendeau S, Kiriakou G, Lobel B, Guillé F. Non-transitional cell bladder carcinomas. *BJU Int.* 2005;95:497-502.
4. Cramer SF, Aikawa M, Cebelin M. Neurosecretory granules in small cell invasive carcinoma of the urinary bladder. *Cancer.* 1981;47:724-30.
5. Cheng L, Pan CX, Yang XY. Small cell carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathogenic analysis of 64 patients. *Cancer.* 2004;101:957-62.
6. Abbas F, Civantos F, Benedetto P, Soloway MS. Small cell carcinoma of the bladder and prostate. *Urology.* 1995;46:617-30.
7. Partanen S, Asikainen U. Oat cell carcinoma of the urinary bladder with ectopic adrenocorticotrophic hormone production. *Hum Pathol.* 1985;16:313-5.
8. Reyes CV, Soneru I. Small cell carcinoma of the urinary bladder with hypercalcemia. *Cancer.* 1985;56:2530-3.
9. Kaye SB, Ross EJ. Inappropriate anti-diuretic hormone (ADH) secretion in association with carcinoma of the bladder. *Postgrad Med J.* 1977;53:274-6.
10. Pérez-Llantada Amunarriz E, Acha Salazar O, Tejido García R. Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética y cáncer de próstata: una asociación muy infrecuente. *Rev Clin Esp.* 2010;210:200-1.